

Wpływ pojedynczej doustnej dawki morfiny na niektóre parametry funkcjonowania poznawczego u pacjentów z bólem przewlekłym leczonych środkami nieopiodowymi

The influence of a single oral dose of morphine on some cognitive functioning parameters in patients with chronic pain treated with non-opioid analgesics

Paulina Andryszak^{1,2}, Andrzej Stachowiak¹, Krzysztof Włodarczyk¹, Piotr Walecki³, Marcin Ziółkowski^{1,4}, Edward Jacek Gorzelańczyk^{1,2,5,6}

¹Dom Sue Ryder w Bydgoszczy

²Katedra Fizjologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Zakład Bioinformatyki i Telemedycyny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

⁴Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁵Pracownia Neuropsychologii i Psychofizjologii, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy

⁶Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Świeciu

Streszczenie

Ostatnie badania osób z bólem przewlekłym dowodzą, że opioidy mają niejednoznaczny wpływ na funkcje poznawcze i psychomotoryczne. Celem pracy była ocena funkcjonowania poznawczego pacjentów z bólem przewlekłym leczonych niesteroidowymi lekami przeciwbólowymi, u których zastosowano pojedynczą dawkę krótko działającej morfiny.

Pacjentom ($n = 8$) podano jednorazowo dawkę 10 lub 20 mg morfiny drogą doustną. Grupę kontrolną stanowili pacjenci ($n = 9$) z bólem przewlekłym nadal leczeni za pomocą niesteroidowych leków przeciwbólowych. U badanych pacjentów dokonano oceny natężenia bólu przy użyciu numerycznej skali bólu (NRS), objawów depresji i lęku za pomocą *Szpitalnej Skali Depresji i Lęku* (HADS) oraz ogólnego funkcjonowania umysłowego za pomocą *Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego* (MMSE). Badanie neuropsychologiczne przeprowadzono przy użyciu *Testu Łączenia Punktów Reitana* (TMT) i *Testu Stroopa* oraz badania ruchów gałek ocznych. W grupie leczonej morfiną testy wykonano przed podaniem i 45 minut po podaniu leku.

W grupie 1. po godzinie od podania morfiny stwierdzono istotne obniżenie natężenia bólu ($p = 0,016$), skrócenie czasu wykonania części A testu TMT ($p = 0,079$) i wydłużenie czasu wykonania części 2. *Testu Stroopa*. Wydłużył się średni czas latencji oraz zmniejszyła się prędkość maksymalna sakad. Pozostałe parametry kognitywne nie uległy zmianie.

Morfina podana doustnie wpływa na obniżenie natężenia bólu, nie pogarszając przy tym w istotny sposób parametrów kognitywnych mierzonych za pomocą *Testu Stroopa* i części B testu TMT. Wykazano, że wpływa ona także na poprawę parametrów psychomotorycznych ocenianych za pomocą testu TMT-A. W badaniu wykazano również wpływ morfiny na niektóre złożone procesy czuciowo-ruchowe w badaniu sakadometrycznym.

Słowa kluczowe: ból przewlekły, opioidy, funkcjonowanie poznawcze.

Abstract

The recent studies in patients with chronic pain indicate that opioids have an ambiguous influence on cognitive and psychomotor functions. The aim of the study was to evaluate cognitive functioning of the patients with chronic pain treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, in whom a single short-acting morphine dose was administered.

The patients ($n = 8$) were orally supplied with a single dose of 10 or 20 mg morphine. The control group included patients ($n = 9$) with chronic pain who were still being treated with NSAIDs. In the patients examined, the pain intensity was evaluated with the use of the numerical rate scale (NRS), symptoms of depression and anxiety were evaluated with the use of the Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS, and general mental state with the use of the Mini-Mental State

Examination (MMSE). The neuropsychological examination was carried out by means of the Trial-Making Test A and B, the Stroop Test and the examination of eye movements. In the patients treated with morphine, tests were conducted before and 45 minutes after the application of the drug.

In the first group, after 1 hour since the morphine application pain intensity lowered significantly ($p = 0.016$), the duration of part A of the TMT-A Test ($p = 0.079$) was shortened and the duration of the second part of the Stroop Test increased. The average latention time increased and the maximal saccade speed was lowered. The remaining cognitive parameters did not change after the drug application.

Morphine applied orally influences the reduction of pain intensity, not significantly deteriorating the cognitive parameters evaluated with the Stroop Tests and the Trial Making Test B (TMT-B). It was also shown that morphine influences the improvement of psycho-motor parameters evaluated with the TMT-A test. These research studies also proved the influence of morphine on some complex sensor-motor processes in the saccadometric examination.

Key words: patients with chronic pain, opioids, cognitive and psychomotor functions.

WPROWADZENIE

W ostatnich dwóch dekadach badacze oraz wiele organizacji zajmujących się bólem rekomenduje stosowanie opioidów w leczeniu bólu przewlekłego, gdy leki nieopiodowe nie przynoszą oczekiwanego zmniejszenia bólu i poprawy jakości życia [1–5]. Dla dużej liczby lekarzy i pacjentów zastosowanie w praktyce opioidów nadal jest jednak przedmiotem wielu pytań związanych z ich wpływem na funkcjonowanie neuropsychologiczne, rozwój tolerancji lub uzależnienia [6]. Obserwowane objawy neurotoksyczne, takie jak nudności, wymioty, senność, zawroty głowy, mają zwykle charakter przemijający i wymagają okresowego lub rzadziej stałego stosowania właściwych leków adiuwantowych. Barierą w zapoczątkowaniu i optymalizacji leczenia opioidami jest często ryzyko wystąpienia innych objawów neurotoksycznych, np. zaburzeń zdolności uczenia się, koncentracji uwagi, zapamiętywania i sprawności psychomotorycznej.

Wyniki badań przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że morfina podana w pojedynczych dawkach w niewielkim stopniu pogarszała funkcje poznawcze i dokładność odpowiedzi w teście czasu reakcji z wyborem mającym być podstawą do oceny procesów uwagi [7–9].

Mimo tego, że wyniki niektórych badań wskazują na znaczne pogorszenie funkcji psychomotorycznych u pacjentów przewlekłe przyjmujących morfinę doustnie lub epiduralnie [10–12], to jednak wyniki uzyskane przez innych badaczy dowodzą niewielkiego wpływu morfiny długo działającej na te funkcje [13].

Bruera i wsp. [14] wykazali z kolei, że u pacjentów, u których zwiększano dawkę opioidu, występowały przejściowe zaburzenia poznawcze. U pacjentów z bólem przewlekłym bez choroby nowotworowej podanie morfiny o przedłużonym działaniu lub metadonu w stabilnych dawkach wpływało natomiast na znaczącą poprawę para-

metrów psychomotorycznych i koncentracji uwagi [15, 16]. Wyniki innych badań wskazują na pogorszenie pamięci, uwagi i szybkości psychomotorycznej u tych pacjentów [17, 18].

Morfina o krótkim działaniu stosowana w leczeniu bólów przebijających u pacjentów leczonych stabilnymi dawkami morfiny długo działającej wywoływała przejściowe pogorszenie wstecznej i następnej pamięci, osłabienie wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej oraz poprawę szybkości psychomotorycznej [19]. Według niektórych badaczy pogorszenie funkcji poznawczych i psychomotorycznych u pacjentów z bólem może być związane nie tylko z leczeniem opioidami, ale także z występowaniem bólu, depresji i lęku [15, 20–22].

Dotychczasowe badania dotyczące wpływu opioidów na funkcje poznawcze przeprowadzono głównie z udziałem zdrowych ochotników bez bólu [7, 9, 23], osób z bólem wywołanym eksperymentalnie [24–26] lub pacjentów z bólem przewlekłym, którym podawano wzrastające dawki leków [14, 27, 28] i leczonych ustalonymi dawkami opioidów [10–13, 15, 16, 20, 21, 29–32, 34–38], a ostatnio także pacjentów z bólem przewlekłym, którym dodatkowe dawki morfiny podawano w celu zniesienia bólu przebijającego [19].

Nadal nie dysponujemy wynikami badań dotyczącymi wpływu leczenia przeciwbólowego na funkcje poznawcze i psychomotoryczne u pacjentów z bólem przewlekłym nienowotworowym podczas rozpoczynania podawania opioidów.

Celem niniejszej pracy była ocena funkcjonowania poznawczego pacjentów z bólem przewlekłym, u których z powodu niedostatecznej skuteczności leczenia środkami nieopiodowymi zalecono analgetyki opioidowe. Zaplanowano badanie funkcji poznawczych i psychomotorycznych z wykorzystaniem standardowych testów neuropsychologicznych i badania ruchu gałek ocznych przed i po podaniu doustnym pojedynczej dawki krótko działającej morfiny.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono wśród pacjentów z bólem przewlekłym, których z powodu znacznego nasilenia bólu i braku zadowolenia z dotychczasowej terapii zakwalifikowano do próby leczenia opioidami lub zaproponowano im modyfikację postępowania bez użycia leków opioidowych. Jako kryterium włączenia opioidów przyjęto długotrwałe występowanie silnego bólu, niedostateczną skuteczność leków nieopiodowych i innych metod leczenia.

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną przy Collegium Medicum w Bydgoszczy (zgoda nr KB 175/2009, z 6.11.2009 r.).

Do badania włączono pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu bólu przewlekłego nowotworowego i nienowotworowego spełniających następujące kryteria:

- podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu,
- umiarkowany i silny ból (NRS ≥ 4) leczony dotychczas lekami nieopiodowymi,
- wiek powyżej 18. roku życia,
- nieprzyjmowanie słabych opioidów przez co najmniej 2 tygodnie przed badaniem,
- wykluczenie w wywiadzie uzależnienia od substancji psychoaktywnych,
- wykluczenie chorób psychicznych i otępienia (MMSE > 24 pkt),
- brak objawów klinicznych niewydolności nerek, wątroby i układu krążenia, chorób nerwowo-mięśniowych oraz klinicznych cech uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego,

- wykluczenie przyjmowania leków sedatywnych i psychotropowych przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem lub też regularne ich stosowanie w stałych dawkach przez co najmniej 60 dni przed włączeniem do badania.

Po pełnym wyjaśnieniu zasad badania zgodę na udział w nim wyraziło 17 pacjentów. Osiem osób zakwalifikowano do leczenia analgetykami opioidowymi. W warunkach poradni podano im pojedynczą dawkę morfiny (grupa 1.). U 9 osób zmodyfikowano dotychczasowe leczenie środkami nieopiodowymi lub też zalecono inne metody terapii (grupa 2.). Zestawienie danych demograficznych i klinicznych pacjentów zakwalifikowanych do leczenia opioidami i lekami nieopiodowymi przedstawiono odpowiednio w tabelach 1. i 2.

Badanie podmiotowe i fizykalne wraz z oceną bólu i podaniem leku przeprowadzono w gabinecie lekarskim poradni leczenia bólu między godziną 9.00 a 15.00. Ból oceniano za pomocą 11-stopniowej skali numerycznej NRS (*Numerical Rating Scale*) [39].

U wszystkich osób spełniających kryteria włączenia do badania przeprowadzono neuropsychologiczne badanie funkcji poznawczych, przy czym u osób, u których stosowano morfinę, dwukrotnie: przed podaniem oraz po 45–60 min po podaniu leku. Pacjentów z grupy 2. badano tylko raz tą samą baterią testów.

Morfinę podano doustnie w dawce jednorazowej 10 mg lub 20 mg siarczanu morfiny (Sevredol tabl. 20 mg, Norpharma Mundipharma Polska Sp. z o.o.). Po przyjęciu leku pacjenci przebywali na terenie

Tabela 1. Zestawienie wybranych danych demograficznych i klinicznych pacjentów z bólem przewlekłym, u których zastosowano pojedynczą dawkę morfiny (grupa 1.)

Nr	Płeć	Wiek [lata]	Rozpoznanie	Choroby współistniejące	Lokalizacja bólu	Czas trwania bólu [lata]	Stosowane analgetyki	Inne leki
1.	M	58	zespół bólowy kręgosłupa	skolioza	Th, L, promieniowanie do kończyny dolnej prawej	12	diklofenak, meloksikam	–
2.	K	51	zespół bólowy kręgosłupa	nadciśnienie tętnicze	L, S	4	ketoprofen	trandolapril
3.	K	28	ból nadgarstka	reumatoidalne zapalenie stawów	nadgarstek	9	ketoprofen, tramadol	–
4.	M	60	zespół bólowy kręgosłupa	cukrzyca, nadciśnienie tętnicze	C, promieniowanie do barków	0,5	tramadol, paracetamol, ketoprofen	lipantyl, simwastatyna, insulina, metformina
5.	M	42	zespół bólowy kręgosłupa	osteoporoza	Th, L	5	ibuprofen, tramadol	alprazolam
6.	K	49	zespół bólowy kręgosłupa	choroba wrzodowa, anemia	L, promieniowanie do kończyny dolnej prawej	4	ketoprofen	–
7.	K	65	rak szyjki macicy	zaburzenia snu	brzuch	0,5	ketoprofen	–
8.	K	50	zespół bólowy kręgosłupa	–	L, promieniowanie do kończyny dolnej lewej	10	ketoprofen	–

Średni wiek badanych [lata]: $50 \pm 4,1$ roku, średni czas trwania bólu [lata]: $5,6 \pm 1,5$ roku

K – kobieta, M – mężczyzna, L – kręgosłup lędźwiowy, C – kręgosłup szyjny, Th – kręgosłup piersiowy, S – kręgosłup krzyżowy

Tabela 2. Zestawienie wybranych danych demograficznych i klinicznych pacjentów z bólem przewlekłym leczonych za pomocą analgetyków nieopiodowych (grupa 2.)

Nr	Płeć	Wiek [lata]	Rozpoznanie	Choroby współistniejące	Lokalizacja bólu	Czas trwania bólu [lata]	Stosowane analgetyki	Inne leki
1.	K	41	choroba zwyrodnieniowa wielostawowa	skolioza, dyskopatia L5-S1, zespół wazowagalny, neuralgia nerwu V, anemia megaloblastyczna	L, S, stopy, głowa	2	diklofenak, paracetamol	witamina B ₁₂ , betaksolol
2.	K	50	rak płuca lewego	niedoczynność tarczycy, zaburzenia nerwicowe	brzuch	1	–	lewotyroksyna, estazolam, alprazolam
3.	K	53	zespół bólowy kręgosłupa	skolioza TH, bóle głowy, półpasiec	C, promieniowanie do kończyn górnych	0,5	diklofenak	
4.	M	56	zespół bólowy kręgosłupa	nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca, choroba wrzodowa żołądka	C, L, S, promieniowanie do kończyny dolnej lewej	15	ketoprofen	perindopril, indapamid, klonazepam
5.	M	59	zespół bólowy kręgosłupa	nadciśnienie tętnicze	C, promieniowanie do kończyn górnych, L, S, promieniowanie do kończyn dolnych	12	kwasię tiaprofenowy, tiazynid	omeprazol
6.	K	63	zespół bólowy kręgosłupa	choroba refluksowa	C, L	7	diklofenak	–
7.	K	65	zespół bólowy kręgosłupa	gonartroza	TH, stawy kolanowe	3	–	–
8.	K	71	zespół bólowy kręgosłupa	cukrzyca, otyłość	L, S	1	diklofenak	insulina, metformina, indapamid, losartan, atorwastatyna
9.	M	39	zespół bólowy kręgosłupa	nadciśnienie tętnicze	C, promieniowanie do kończyn górnych, L, S, promieniowanie do kończyn dolnych	12	terazepam, klonazepam	bisoprolol, perindopril, hydrochlorotiazyd

Średni wiek badanych (lata): 55 ± 3,7 roku, średni czas trwania bólu (lata): 5,9 ± 1,9 roku

K – kobieta, M – mężczyzna, L – kręgosłup lędźwiowy, C – kręgosłup szyjny, Th – kręgosłup piersiowy, S – kręgosłup krzyżowy

poradni w ciepłych i wygodnych pomieszczeniach przez ok. 45–60 min.

W osobnym pomieszczeniu oceniono stan psychiczny badanych pacjentów (za pomocą *Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego*; *Mini-Mental State Examination* – MMSE) oraz natężenie objawów lęku i depresji (z użyciem *Szpitalnej Skali Depresji i Lęku*; *Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS) [40, 41].

Szybkość psychomotoryczną określono za pomocą części A *Testu Łączenia Punktów Reitana* (*Trail Making Test A* – TMT-A), szybkość czytania – przy użyciu 1. części *Testu Stroopa* (*Stroop Color-Word Interference Test*. RCNb – *reading color names in black*), wzrokowo-przestrzenną pamięć operacyjną – za pomocą części B *Testu Łączenia Punktów Reitana* (*Trail Making Test B* – TMT-B), a werbalną pamięć opera-

cyjną przy użyciu 2. części *Testu Stroopa* (NCWd – *naming color of word – different*).

Zarówno w *Teście Łączenia Punktów Reitana A i B*, jak i *Teście Stroopa* mierzono czas wykonywania poszczególnych testów oraz poprawność ich wykonania [42–47].

Następnie, u 6 pacjentów przeprowadzono niestandardowy, nieinwazyjny test badania ruchu gałek ocznych z użyciem sakadometru (*Saccadometr Advanced* firmy Ober Consulting Poland) w celu oceny szybkości reakcji gałek ocznych na pojawiający się bodziec oraz szybkości ruchu gałek ocznych.

Wykonano eksperyment *Latency Test*, który polega na fiksacji wzroku na punkcie świetlnym (wytworzanym przez laser) zmieniającym losowo swe położenie wzdłuż osi horyzontalnej co 10°. Analizowano ruch gałek ocznych w poziomie

w zakresie 20° ($\pm 10^\circ$ od centralnej pozycji fiksacji wzroku). W każdym badaniu wykonano 20 prób kalibracyjnych i 50 prób właściwego eksperymentu [48]. Zmierzono następujące parametry ruchu gałek ocznych: czas opóźnienia, tzw. latencję, czas trwania sakady, amplitudę wychylenia gałki ocznej i prędkość maksymalną [49].

Czas wykonania wszystkich badań wynosił ok. 30 min.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Z otrzymanych wyników obliczono średnią oraz błąd standardowy średniej ($\pm SE$). Analizę statystyczną porównania wyników uzyskanych przed podaniem i po podaniu leku przeprowadzono za pomocą testu Wilcozona dla dwóch porównywanych grup oraz testu ANOVA. Do porównań pomiędzy grupami zastosowano testy porównań wielokrotnych (*post-hoc*): test Scheffe, test NIR i test Duncana.

Obliczeń dokonywano, korzystając z programu statystycznego dla nauk społecznych SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*).

WYNIKI

W badaniu uczestniczyło łącznie 17 osób z bólem przewlekłym, przy czym 8 osobom z grupy 1. podano doustnie morfinę, a osobom w grupie 2. zmody-

fikowano dotychczasowe leczenie bez stosowania opioidów.

W obu badanych grupach większość stanowiły kobiety. Średni wiek badanych w grupie 1. wynosił 50 lat ($SE = 4,1$) a w grupie kontrolnej 55 lat ($SE = 3,7$). W obu badanych grupach dominował ból pochodzenia nienowotworowego, związany głównie z bólami w okolicy kręgosłupa. U 2 osób, po jednej w każdej grupie, ból miał charakter nowotworowy.

Średni czas trwania bólu w obu grupach był podobny i przekraczał 5 lat. U pacjentów w obu grupach przed włączeniem do badania stosowano głównie analgetyki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Najczęściej były to ketoprofen lub diklofenak. W obu grupach u badanych występowały inne choroby przewlekłe (tab. 1. i 2.).

Średnia liczba punktów w badaniu za pomocą skali HADS zarówno dla lęku, jak i depresji była wyższa u osób z grupy leczonej morfiną niż u osób z grupy kontrolnej, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

Stan ogólny funkcjonowania poznawczego pacjentów, oceniany za pomocą MMSE, był w obu grupach podobny.

Podawana pacjentom morfina w sposób istotny statystycznie wpływała na zmniejszenie bólu po godzinie, z wartości średnich 5,6 pkt do 3,6 pkt mierzonych wg skali NRS (0–10 pkt). Średnia wartość natężenia bólu u osób z grupy 2. nie była znacząco różna od wartości uzyskanych u osób z grupy 1. zarówno przed podaniem, jak i po podaniu leku.

Tabela 3. Natężenie bólu, parametry funkcjonowania poznawczego, nastroju oraz ruchów gałek ocznych u pacjentów z bólem przewlekłym przed podaniem i po podaniu morfiny oraz w grupie kontrolnej

Parametry	n	Grupa 1.		Grupa 2.	
		przed podaniem leku średnia $\pm SE$	po podaniu leku średnia $\pm SE$	n	średnia $\pm SE$
natężenie bólu: NRS (0–10)	8	5,6 \pm 0,4 ^a	3,6 \pm 0,6 ^a	9	4,7 \pm 0,3
MMSE (liczba punktów)	8	29,3 \pm 0,3	–	9	29,3 \pm 0,2
lęk: HADS (liczba punktów)	7	10,3 \pm 2,0	–	9	9,0 \pm 1,8
depresja: HADS (liczba punktów)	7	8,0 \pm 0,9	–	9	6,3 \pm 1,3
TMT-A (s)	8	40,0 \pm 7,0 ^b	28,9 \pm 2,6 ^b	9	42,0 \pm 6,0
TMT-B (s)	8	85,0 \pm 22,0	60,0 \pm 7,2	–	82,0 \pm 10,0
RCNb (s)	8	25,0 \pm 3,0	26,40 \pm 2,6	9	25,1 \pm 1,1
NCWd (s)	8	64,0 \pm 9,0	70,0 \pm 14,0	9	61,0 \pm 2,3
NCWd – liczba błędów (n)	8	0,25 \pm 0,2 ^b	1,10 \pm 0,5 ^b	9	1,3 \pm 0,4
latencja (ms)	6	198 \pm 12	210 \pm 15	6	225 \pm 17
czas trwania sakkady (ms)	6	51,1 \pm 2,6	51,3 \pm 2,3	6	49 \pm 5,0
amplituda sakady ($^\circ$)	6	10,7 \pm 0,4	10,2 \pm 0,4	6	9,8 \pm 0,27
prędkość maksymalna ($^\circ$ /s)	6	420 \pm 50	405 \pm 24	6	420 \pm 40

a – różnica między badaniem przed podaniem leku i po podaniu leku, $p < 0,05$

b – różnica między badaniem przed podaniem leku i po podaniu leku, $p < 0,1$

NRS – 11-stopniowa skala numeryczna, MMSE – Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego, HADS – Szpitalna Skala Depresji i Lęku, TMT-A – część A Testu Łączenia Punktów Reitana, TMT-B – część B Testu Łączenia Punktów Reitana, RCNb – część 1. Testu Stroopa, NCWd – część 2. Testu Stroopa

Po zastosowaniu morfiny czas (s) wykonania TMT-A u 6 pacjentów był skrócony, a u 2 pacjentów wydłużony ($p = 0,079$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w średnim czasie wykonania TMT-B po podaniu morfiny. Zaobserwowano, że 5 osób wykonało TMT-B po podaniu leku w czasie krótszym, a 3 osoby w czasie dłuższym w porównaniu z pomiarami sprzed podania leku, jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

Podanie morfiny nie wpływało na istotne różnice średniego czasu (s) wykonywania RCNb i uzyskane wartości w tej grupie były zbliżone do uzyskanych w grupie kontrolnej. Podanie morfiny pacjentom powodowało wydłużenie średniego czasu wykonywania NCWd w porównaniu ze średnim czasem uzyskanym u osób z tej grupy sprzed podania leku i u osób z grupy 2., jednak zmiany te nie były istotne statystycznie. Stwierdzono, że liczba błędów popełnianych w NCWd po podaniu morfiny była większa w porównaniu z liczbą błędów popełnianych przed podaniem morfiny, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

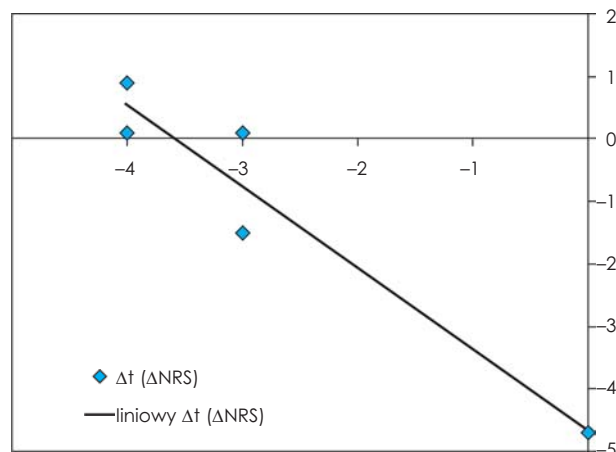
W grupie osób z bólem przewlekłym po godzinie od podania morfiny wydłużył się czas latencji (ms) oraz zmniejszyła się prędkość maksymalna sakad ($^{\circ}/s$), jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Uzyskane średnie wartości takich parametrów, jak czas trwania sakady (ms) i amplituda sakady ($^{\circ}$), były zbliżone zarówno w grupie 1. przed podaniem i po podaniu morfiny, jak i w grupie 2.

Stwierdzono, że zmiana natężenia bólu (ΔNRS) jest skorelowana ze zmianą czasu trwania (Δt) sakady ($R^2 = 0,92$) (ryc. 1.).

DYSKUSJA

W przeprowadzonych badaniach, za pomocą standardowych testów neuropsychologicznych

Rycina 1. Zmiana czasu trwania sakad (Δt) w funkcji zmiany natężenia bólu (ΔNRS) pacjentów przed i po podaniu leku ($n = 5$)



Testu Łączenia Punktów Reitana, Testu Stroopa oraz testów dynamicznych ruchów gałek ocznych, analizowano wpływ pojedynczej dawki doustnej morfiny na funkcje poznawcze pacjentów z bólem przewlekłym.

Dzięki przeprowadzonym analizom wykazano, że:

- doustne podanie morfiny w dawkach terapeutycznych w sposób znaczący zmniejsza średnie natężenie bólu mierzone za pomocą skali NRS,
- doustne podanie morfiny nie wpływa znacząco na pogorszenie parametrów poznawczych mierzonych za pomocą *Testu Stroopa*, a poprawia funkcje psychomotoryczne mierzone za pomocą testu TMT-A,
- doustne podanie morfiny wpływa na zwiększenie czasu latencji i obniżenie prędkości maksymalnej sakad w badaniu dynamicznym ruchu gałek ocznych.

Stwierdzono ponadto, że istnieje zależność między zmianą natężenia bólu a czasem trwania sakady.

Po godzinie od podania morfina istotnie statystycznie obniża ból mierzony za pomocą skali NRS. Jak wspomniano na wstępie, morfina jest często stosowana w długotrwałej farmakoterapii bólu przewlekłego z uwagi na efektywne obniżanie natężenia bólu [5, 50].

Badane osoby zgłaszały głównie ból przewlekły nienowotworowy, zlokalizowany w obrębie kręgosłupa z promieniowaniem do kończyn, przy czym u 2 pacjentów rozpoznano ból pochodzenia nowotworowego. Średni czas trwania bólu był porównywalny w obu badanych grupach i przekraczał 5 lat, a przedział trwania bólu zawierał się pomiędzy 0,5 roku a 15 latami. Przed przystąpieniem do badania pacjenci długotrwale stosowali leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w skojarzeniu z innymi sposobami leczenia nefarmakologicznego lub wykonywano u nich zabiegi. U niektórych pacjentów wiele miesięcy przed badaniem podejmowano próby włączania tzw. słabych leków opioidowych. Niemniej jednak, nie byli oni usatysfakcjonowani efektywnością dotychczasowego leczenia i stopniem nasilenia bólu, co było jednym z głównych powodów do zakwalifikowania ich do leczenia opioidami [5, 51].

Wyniki badania z użyciem MMSE wykazały, że u badanych osób nie występowały zaburzenia umysłowe i mogły one właściwie oceniać natężenie bólu [53].

Średnia punktacja objawów lękowych i depresyjnych była wyższa w grupie, w której podawano lek, niż w grupie nieotrzymującej leku, chociaż różnice nie były istotne statystycznie. Podobne wyniki uzyskali Kamboj i wsp. [19]. W grupie osób leczonych morfiną średni wynik punktowy uzyskany w skali HADS może wskazywać na występowanie zaburzeń lękowych.

Po podaniu morfiny średni czas wykonania TMT-A był krótszy niż w przypadku niepodania leku i w grupie kontrolnej. Uzyskane niższe średnie wartości nie różniły się w sposób istotny statystycznie od średniego czasu przed podaniem leku. Podobne wyniki uzyskali Kamboj i wsp. [19], stwierdzając wzrost szybkości psychomotorycznej po zastosowaniu krótko działającej morfiny stosowanej z powodu bólów przebijających u pacjentów leczonych stabilnymi dawkami opioidów.

Wyniki otrzymane przez autorów niniejszej pracy są również zgodne z doniesieniem Lorenza i wsp. [53], w którym zaobserwowano poprawę funkcjonowania percepcyjno-poznawczego. Autorzy sugerują możliwy wpływ redukcji bólu na poprawę parametrów psychomotorycznych i osłabienie ewentualnego negatywnego wpływu morfiny na te funkcje. Sugerują, że poprzez zmniejszenie bólu morfina wpływa na poprawę parametrów psychomotorycznych. Dlatego też wyniki uzyskiwane w badaniach prowadzonych u pacjentów z bólem przewlekłym mogą się różnić od uzyskanych w badaniach eksperymentalnych z udziałem zdrowych ochotników [7, 9, 23].

Wyniki średniego czasu uzyskane w TMT-B po podaniu morfiny były niższe niż przed podaniem leku i u pacjentów z grupy kontrolnej, chociaż nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Analiza czasu wykonania tej części testu u poszczególnych pacjentów po podaniu morfiny wykazała, że mierzony czas był u 5 osób krótszy, a u 3 osób dłuższy niż przed podaniem leku. We wspomnianym wcześniej badaniu Kamboja i wsp. [19] stwierdzono wydłużenie czasu wykonania TMT-B, co być może wiązało się z kumulacją podawanej dodatkowo morfiny z innymi opioidami o długim czasie działania.

Nie zaobserwowano istotnych zmian w czasie wykonywania *Testu Stroopa* w grupie 1. przed podaniem i po podaniu leku oraz pomiędzy grupami. W grupie 1. po przeanalizowaniu wyników stwierdzono, że średni czas wykonania NCWd był dłuższy po podaniu morfiny. Clemons i wsp. [30] obserwowali wydłużenie średniego czasu wykonania *Testu Stroopa* u osób z bólem przewlekłym nowotworowym, zarówno leczonych opioidami, jak i nieleczonych opioidami w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. Nie wykazali istotnych różnic statystycznych w czasie wykonania testu pomiędzy badanymi grupami. Interesujące jest to, że po podaniu morfiny osoby badane popełniały więcej błędów w NCWd niż przed podaniem leku. Niemniej jednak osoby z grupy 2., nieleczone opioidami, popełniały więcej błędów niż osoby z grupy 1., zarówno przed podaniem, jak i po podaniu leku. Zwiększenie liczby błędów w NCWd może świadczyć o występowaniu niedostatecznej kontroli hamowania reakcji automatycznych [54, 55].

W badaniu ruchu gałek ocznych po podaniu morfiny wykazano wydłużenie czasu latencji i zmniejszenie prędkości maksymalnej sakad. Czas latencji był dłuższy u pacjentów z grupy 2. niż z grupy 1. przed podaniem morfiny, przy czym należy zauważyć, że średnie natężenie bólu u pacjentów w grupie 1. było większe niż u pacjentów w grupie 2. Zauważono korelację pomiędzy natężeniem bólu a czasem trwania sakad – im większa była zmiana natężenia bólu w badanie grupie, tym bardziej wydłużał się czas trwania sakad. Podanie morfiny nie wpłynęło na czas trwania sakad i ich amplitudę. Przeprowadzone badania wskazują, że morfina podana doustnie w dawce terapeutycznej ma niewielki wpływ na zmiany w dynamice sakad. Badacze coraz częściej wykorzystują pomiar ruchów gałek ocznych do oceny korowych i podkorowych systemów zaangażowanych w procesy czuciowo-ruchowe i poznawcze [56, 57]. Doniesienia dotyczące wpływu leków opioidowych na ruchy gałek ocznych są nieliczne i większość zwraca uwagę na występowanie oczopląsu pionowego z fazą szybką ku dołowi (*downbeat nystagmus*) [58–63].

Podsumowując, należy podkreślić, że przeprowadzone badania wykazały, iż morfina podawana doustnie w dawkach terapeutycznych u pacjentów z bólem przewlekłym znacząco wpływa na obniżenie natężenia bólu, nie pogarszając przy tym w istotny sposób funkcji poznawczych mierzonych *Testem Stroopa* i TMT-B. Wykazano również, że wpływa na poprawę parametrów psychomotorycznych ocenianych za pomocą testu TMT-A. Badania potwierdziły także wpływ morfiny na niektóre złożone procesy czuciowo-ruchowe w badaniu sakadometrycznym. Na ich podstawie można wnioskować o istnieniu korelacji pomiędzy zmianą natężenia bólu a czasem trwania sakad.

PIŚMIENNICTWO

1. The use of opioids for the treatment of chronic pain: a consensus statement from the American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society. American Academy of Pain Medicine and American Pain Society, Glenview 1997.
2. Model guidelines for the use of controlled substances for the treatment of pain: a policy document of the Federation of State Medical Boards of the United States Inc. Federation of State Medical Boards of the United States, Dallas 1998.
3. Portenoy R.K. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 203-217.
4. Scoping Document for WHO Treatment Guideline on Non-malignant Pain in Adults Adopted in WHO Steering Group on Pain Guidelines, 14 October 2008.
5. Zenz M., Strumpf M., Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 69-77.
6. Portenoy R.K. Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5 (1 Suppl): S46-S62.

7. Hanks G.W., O'Neill W.M., Simpson P., Wesnes K. The cognitive and psychomotor effects of opioid analgesics. II. A randomized controlled trial of single doses of morphine, lorazepam and placebo in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 455-460.
8. Brooke C., Ehnage A., Fransson B. i wsp. The effects of intravenous morphine on cognitive function in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 1998; 12 (supl. A): A45.
9. O'Neill W.M., Hanks G.W., Simpson P. i wsp. The cognitive and psychomotor effects of morphine in healthy subjects: a randomized controlled trial of repeated (four) oral doses of dextropropoxyphene, morphine, lorazepam and placebo. *Pain* 2000; 85: 209-215.
10. Sjøgren P., Banning A. Pain, sedation and reaction time during long-term treatment of cancer patients with oral and epidural opioids. *Pain* 1989; 39: 5-11.
11. Banning A., Sjøgren P. Cerebral effects of long-term oral opioids in cancer patients measured by continuous reaction time. *Clin J Pain* 1990; 6: 91-95.
12. Banning A., Sjøgren P., Kaiser F. Reaction time in cancer patients receiving peripherally acting analgesics alone or in combination with opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 480-482.
13. Vainio A., Ollila J., Matikainen E. i wsp. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995; 346: 667-670.
14. Bruera E., Macmillan K., Haanson I. i wsp. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989; 39: 13-16.
15. Haythornthwaite J.A., Menefee L.A., Quatrano-Piacentini A.L. i wsp. Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 185-194.
16. Galski T., Willimas J.B., Ehle H.T. Effects of opioids on driving ability. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 200-208.
17. Moulin D.E., Iezzi A., Amireh R. i wsp. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996; 347: 143-147.
18. Sjøgren P., Thomsen A.B., Olsen A.K. Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 100-108.
19. Kamboj S.K., Tookman A., Jones L., Curran H.V. The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients receiving chronic opioid therapy in palliative care. *Pain* 2005; 117: 388-395.
20. Wood M.M., Ashby M.A., Somogyi A.A., Fleming G.B. Neuropsychological and pharmacokinetic assessment of hospice in patients receiving morphine. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 112-120.
21. Sjøgren P., Olsen A.K., Thomsen A.B., Dalberg J. Neuropsychological performance in cancer patients: the role of oral opioids, pain and performance status. *Pain* 2000; 86: 237-245.
22. Sjøgren P., Thomsen A.B., Olsen A.K. Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 100-108.
23. Zacny J.P., Hill J.L., Black M.L. i wsp. Comparing the subjective, psychomotor and physiological effects of intravenous pentazocine and morphine in normal volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 1197-1207.
24. Jones S.F., McQuay H.J., Moore R.A. i wsp. Morphine and ibuprofen compared using the cold pressor test. *Pain* 1988; 34: 117-122.
25. Posner J., Telekes A., Crowley D. i wsp. Effects of an opiate on cold-induced pain and the CNS in health volunteers. *Pain* 1985; 23: 73-82.
26. Cleeland C.S., Nakamura Y., Howland E.W. i wsp. Effects of oral morphine on cold pressor tolerance time and neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 252-262.
27. Menefee L.A., Frank E.D., Crerand C. i wsp. The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions. *Pain Med* 2004; 5: 42-49.
28. Gaertner J., Elsner F., Radbruch L., i wsp. Influence of changes to daily dose of opioids on aspects of cognitive and psychomotor performance involved in driving. *Schmerz* 2008; 22: 433-431.
29. Sjøgren P., Banning A.M., Christensen C.B. i wsp. Continuous reaction time after single dose, long-term oral and epidural opioid administration. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11: 95-100.
30. Clemons M., Regnard C., Appleton T. Alertness, cognition and morphine in patients with advanced cancer. *Cancer Treat Rev* 1996; 22: 451-468.
31. Larsen B., Otto H., Dorscheid E. i wsp. Effects of long-term opioid therapy on psychomotor function in patients with cancer pain or non-malignant pain. *Anaesthetist* 1999; 48: 613-624.
32. Raja S.N., Haythornthwaite J.A., Pappagallo M. i wsp. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015-1021.
33. Sabatowski R., Schwalen S., Rettig K. i wsp. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 38-47.
34. Byas-Smith M.G., Chapman S.L., Reed B. i wsp. The effect of opioids on driving and psychomotor performance in patients with chronic pain. *Clin J Pain* 2005; 21: 345-352.
35. Sjøgren P., Christrup L.L., Petersen M.A. i wsp. Neuropsychological assessment of chronic non-malignant pain patients treated in a multidisciplinary pain centre. *Eur J Pain* 2005; 9: 453-462.
36. Strumpf M., Willweber-Strumpf A., Herberg K.W. i wsp. Safety-relevant performance of patients on chronic opioid therapy. *Schmerz* 2005; 19: 426-433.
37. Gaertner J., Radbruch L., Giesecke T. i wsp. Assessing cognition and psychomotor function under long-term treatment with controlled release oxycodone in non-cancer pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 664-672.
38. Dagtekin O., Gerbershagen H.J., Wagner W. i wsp. Assessing cognitive and psychomotor performance under long-term treatment with transdermal buprenorphine in chronic noncancer pain patients. *Anesth Analg* 2007; 105: 1442-1448.
39. Jensen M.P., Karoly P., Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; 27: 117-126.
40. Folstein M., Folstein S., McHugh P.R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res* 1975; 12: 189-198.
41. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370.
42. Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skills* 1958; 8: 271-276.
43. Liddle P.F., Morris D.L. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 340-348.
44. Borkowska A. Dysfunkcje poznawcze w schizofrenii w ocenie neuropsychologicznej i neurofizjologicznej. Wydawnictwo Uczelniane Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Bydgoszcz 2001.
45. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-661.
46. Spreen O., Strauss E. A compendium of neurological tests. Administration, norms and commentary. Second Edition. Oxford University Press, New York, Oxford 1998.
47. Borkowska A. Ocena neuropsychologiczna. W: Bilikiewicz A., Puzyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.). *Psychiatria*. Tom 1. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002; 539-550.

48. Walecki P., Lasoń W., Biedrzycki S., Gorzelańczyk E.J. Badanie wpływu pojedynczej dawki agonisty receptorów opioidowych na parametry dynamiczne sakad. II Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Nowoczesna diagnostyka w psychiatrii, Psychiatria konsultacyjna, Wisła, 10–12 grudnia 2009.
49. Ober J. Saccadometer Advanced Installation and User Guide Device version: Saccadometer Advanced Device software version: 3.28, Ober Consulting Poland 2007.
50. Maier C., Hildebrandt J., Klinger R. i wsp. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain – results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain* 2002; 97: 223-233.
51. Kalso E., Allan L., Dobrogowski J. i wsp. Do strong opioids have a role in the early management of back pain? Recommendations from a European expert panel. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1819-1828.
52. Radbruch L., Saratowski R., Loick G. i wsp. Cognitive impairment and its influence on pain and symptom assessment in a palliative care unit: development development of a Minimal Documentation System. *Palliat Med* 2000; 14: 266-276.
53. Lorenz J., Beck H., Bromm B. Cognitive performance, mood and experimental pain before and during morphine-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain. *Pain* 1997; 73: 369-375.
54. Kolb B., Whishaw I.Q. Fundamentals of human neuropsychology. 5th ed. Worth Publishers, New York 2003.
55. Hsieh Y.H., Chen K.J., Wang C.C. i wsp. Cognitive and motor components of response speed in the stroop test in Parkinson's disease patients. *Kaohsiung J Med Sci* 2008; 24: 197-203.
56. Leigh R.J., Kennard C. Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain* 2004; 127: 460-477.
57. Sweeney J. A., Levy D., Harris M.S. Commentary: Eye movement research with clinical populations. W: *Brain's eyes: Neurobiological and clinical aspects of oculomotor research*. Hyönä J., Munoz D.P., Heide W., Radach R. (eds). 1st ed. Elsevier Science BV 2002; 507-522.
58. Ruíz G., Orts A., Monsalve J. i wsp. Downbeat nystagmus related with epidural opioid side effect. *Acute Pain* 2008; 10: 93-95.
59. Henderson R.D., Wijdicks E.F. Downbeat nystagmus associated with intravenous patient-controlled administration of morphine. *Anesth Analg* 2000; 91: 691-692.
60. Fish D.J., Rosen S.M. Epidural opioids as a cause of vertical nystagmus. *Anaesthesiology* 1990; 73: 785-786.
61. Rottach K.G., Wohlgemuth W.A., Dzaja A.E. i wsp. Effects of intravenous opioids on eye movements in humans: possible mechanisms. *J Neurol* 2002; 249: 1200-1205.
62. Stenvens R.A., Sharrock N.E. Nystagmus following epidural morphine. *Anesthesiology* 1991; 74: 390-391.
63. Uyeama H., Nishimura M., Tashiro C. Naloxone reversal of nystagmus associated with intrathecal morphine administration. *Anaesthesiology* 1992; 76: 153.